

Radioterapia jako wyłączna metoda leczenia chorych na raka trzonu macicy – retrospektywna ocena metod i wyników leczenia

Radiotherapy as the sole treatment in patients with endometrial cancer – retrospective evaluation of methods and outcomes

Радиотерапия в качестве исключительного метода лечения больных страдающих раком стержня матки – ретроспективная оценка методов и результатов лечения

Zakład Radioterapii, Centrum – Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Leczenie operacyjne jest uznaną i zaakceptowaną od 1929 roku metodą leczenia raka trzonu macicy. Wykorzystanie radioterapii jako metody uzupełniającej leczenie operacyjne przyczyniło się do poprawy wskaźnika wyleczeń wśród chorych ze stwierdzonymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W tej grupie chorych jest wiele pacjentek z obciążeniami internistycznymi współistniejącymi z rakiem, które uniemożliwiają leczenie operacyjne. W pracy przedstawiono retrospektywną ocenę wyników leczenia wyłącznie za pomocą radioterapii stosowanej w okresie od 1968 do 1985 roku. Analiza obejmuje 107 chorych w wieku od 43 do 83 lat (średnia 76 lat). W I i II stopniu zaawansowania radioterapią leczono 55 chorych, u których leczenie chirurgiczne było niemożliwe najczęściej z powodu innych chorób, III stopień rozpoznano u 52 chorych. Brachyterapię stosowano za pomocą wyłącznych aplikacji ładunków Heymana u 75 chorych, napromienianie z pól zewnętrznych i brachyterapię z użyciem radu w formie aplikatorów pochwowych i sondy wewnątrzmacicznej – u 24 pacjentek; 8 chorych napromieniano wyłącznie z pól zewnętrznych. Wszystkie chore po leczeniu miały wykonywane trzykrotne frakcjonowane wyłuszczenie macicy. Od 1981 roku przeprowadzano histeroskopową ocenę wnętrza macicy, połączoną z celowanym pobieraniem materiału do oceny mikroskopowej. Spośród wszystkich obserwowanych chorych okres 5 lat przeżyło 47%. W grupie leczonej wyłącznie ładunkami Heymana okres ten przeżyło 45% badanych. W I stopniu zaawansowania 5 lat przeżyło 56%, a w III stopniu – 44% chorych.

Słowa kluczowe: radioterapia trzonu macicy, ładunki Heymana, histerografia, histeroskopia

Summary

Since 1929, surgical treatment is an accepted treatment for endometrial cancer. Implementation of radiotherapy as an adjunct to surgical excision resulted in improved cure rates in patients with unfavorable prognostic factors. In this group of patients, many are those with internal medical comorbidities coexisting with their endometrial cancer, precluding surgical treatment. The paper presents a retrospective analysis of outcomes obtained using radiotherapy as the sole therapeutic modality since 1968 thru 1985. Study population includes 107 patients aged 43 to 83 years (mean age: 76 years). In 55 patients at clinical stages I and II, surgical treatment was impracticable mostly because of severe comorbidity. Fifty-two patients were at clinical stage III. Brachytherapy by application of Heyman capsules was performed in 75 patients, irradiation from external sources combined with radium brachytherapy using vaginal applicators and uterine probes – in 24 patients, while external beam radiotherapy only – in 8 patients. Upon irradiation, all patients underwent triple fractionated curettage of uterine cavity. Hysteroscopic inspection of uterine cavity is being performed since 1981, combined with collection of tissue samples under visual control for microscopic study. In the entire study population, 5-year survival rate was 47%. In the subgroup treated by Heyman capsules only, 5-year survival rate was 45%. Patients at clinical stages I and III had 5-year survival rates of 56% and 44%, respectively.

Key words: uterine corpus radiotherapy, Heyman capsules, hystero-graphy, hysteroscopy

Содержание

Операционное лечение является признанным и одобренным от 1929 года методом лечения рака стержня матки. Использование радиотерапии в качестве метода дополняющего операционное лечение содействовало улучшению показателя выздоровления среди больных, у которых были констатированы неблагоприятные прогностические факторы. В этой группе больных можно встретить много пациенток с интернистическими обременениями сосуществующими с раком, которые делают невозможным проведение операционного лечения. В работе представлена ретроспективная оценка результатов лечения исключительно при помощи радиотерапии проводимого на протяжении 1968-1985 гг. Анализ включал 107 больных в возрасте от 43 до 83 лет (средний возраст 76 лет). В первой и второй степени развития лечилось при помощи радиотерапии 55 больных. У этих больных хирургическое лечение было невозможно чаще всего в связи с другими заболеваниями. Третья степень была обнаружена у 52 больных. Брахитерапия применялась исключительно при помощи использования зарядов Геймана у 75 больных, облучение из внешних полей и брахитерапия с использованием радия в виде влагалищных аппликаторов и внутриматочного зонда – у 24 пациенток; 8 больных облучалось исключительно при использовании внешних полей. У всех больных после терапии проводилось три раза фракционное выскабливание матки. От 1981 года проводилась гистероскопическая оценка внутренней части матки, при одновременном целенаправленном изъятии материала для проведения микроскопической оценки. Среди всех наблюдаемых больных период пяти лет пережило 47%. В группе, которая лечилась исключительно зарядами Геймана указанный период пережило 45% исследуемых. В первой степени развития пять лет пережило 56%, а в третьей степени – 44% больных.

Ключевые слова: радиотерапия стержня матки, заряды Геймана, гистерография, гистероскопия

Leczenie operacyjne chorych na raka trzonu macicy jest rekomendowaną metodą terapii zaproponowaną przez A. Larkina już w 1929 roku. Donosił on, że połączenie operacji z radioterapią w najwyższym odsetku gwarantuje wieloletnie przeżycia chorych na raka trzonu macicy⁽¹⁾. Nowotwór ten rozpoznawany jest przede wszystkim u kobiet w okresie pomenopauzalnym, a liczba zachorowań od wielu już lat wykazuje tendencję wzrostową. U kobiet chorujących na raka błony śluzowej trzonu macicy w około 80% rozpoznaje się także nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i nadwagę. Te trzy choroby niejednokrotnie nie są jedynymi obciążeniami internistycznymi, dlatego wybór metody leczenia w tej grupie pacjentek onkologicznych zawsze wymuszał dużą indywidualizację leczenia.

U chorych, które nie kwalifikowały się do leczenia chirurgicznego, z dużym powodzeniem stosowano radioterapię. Strategia takiego postępowania polega na zniszczeniu nacieku nowotworowego oraz precyzyjnej ocenie efektu leczenia w toku obserwacji po jego zakończeniu.

Od lat 50. aż do połowy lat 80. w ówczesnym warszawskim Instytucie Onkologii (IO) u pacjentek z rozpoznaniem rakiem trzonu macicy i przeciwwskazaniami do operacji stosowano brachyterapię metodą Heymana. Metoda ta polega na tampionowaniu wnętrza macicy tubkami radowymi (Ra²²⁶) (rys. 1). Ogromną zaletą brachyterapii jest gwałtowny spadek dawki poza obszarem napromienianym.

Stosując brachyterapię we wnętrzu macicy, wykorzystywano własności mięśnia macicy, który ma dość dużą grubość i jest mało wrażliwy na promieniowanie, w przeciwieństwie do błony śluzowej. Pozwala to na podanie wysokich i skutecznych dawek promieniowania w macicy. Dawka, którą bez powikłań toleruje mięsień macicy, sięga nawet 250 Gy, z kolei górna część pochwy toleruje dawkę do 150 Gy. Stosując brachyterapię dojamową u chorych z przeciwwskazaniami do operacji, możemy podać wysoką dawkę w macicy, a jej szybki spadek poza macicą

Surgical treatment of patients with endometrial cancer is a recommended therapeutic modality proposed by A. Larkin as early as 1929. He reported that combination of surgery and radiotherapy guarantees many-years' survival in the greatest proportion of patients with endometrial cancer⁽¹⁾. This malignancy is diagnosed mostly in postmenopausal women and the incidence thereof is steadily increasing for many years now. As estimated, 80% of women affected with endometrial cancer, also suffer arterial hypertension, diabetes and obesity. These three conditions often are not the only medical problems in these patients, so selection of treatment options in this group of oncologic patients imposes a largely individualized therapeutic approach.

Patients who did not qualify for surgical treatment, radiotherapy as the sole therapeutic modality proved quite successful. The strategy behind this approach consists in eradication of neoplastic infiltrates and precise monitoring of outcomes during follow-up upon termination of active treatment.

In the '50s and until mid-'80s, at the (by then) Institute of Oncology in Warsaw, patients presenting with endometrial cancer and contraindications for surgery were offered brachytherapy by the Heyman technique. This consists in filling of uterine cavity with radium tubes (Ra²²⁶) (fig. 1). The great advantage of brachytherapy consists in rapid reduction of absorbed dose out of irradiated area.

Use of brachytherapy inside the uterine cavity takes advantage of properties of uterine muscle, which is relatively thick and not very sensitive to ionizing radiation, contrary to the endometrium. This enables application of high and effective doses of radiation within the uterus. Doses tolerated by the myometrium and not resulting in any significant complications, may reach even 250 Gy, while upper part of the vagina tolerates doses up to 150 Gy. Using intracavitary radiotherapy in patients who are not candidates for surgery, we may deliver high doses

chroni pacjentkę przed powikłaniami ze strony pęcherza i odbytnicy. Jednakże wykorzystując tę metodę leczenia, nie niszczymy ognisk raka obecnych poza macicą w przymaciczach lub w węzłach chłonnych miedniczych^(3,4).

W latach 70., a nawet później doniesienia wielu autorów o uzyskiwanych wysokich odsetkach 5-letnich przeżyć chorych na raka trzonu nieoperowanych, leczonych wyłącznie za pomocą brachyterapii (Gusberg, 1960 – 28%; Tarłowska, 1971 – 56%; Joelsson, 1973 – 71%; Landgren, 1976 – 78%; Wang, 1987 – 63%) sprawiły, że poszukiwano najskuteczniejszych metod dopasowania źródeł promieniotwórczych do anatomicznego kształtu zmienionego przez nowotwór narządu^(3,5-7).

Obecnie stosowana brachyterapia wykorzystuje wyższe moce dawek, różnokształtne aplikatory stały się łatwiejsze do założenia, planowanie techniką leczenia 3D precyzyjnie określa zasięg obszaru leczonego, a personel jest poza zasięgiem wpływu promieniowania⁽⁸⁻¹⁰⁾. Wymienione zalety decydują o częstym wykorzystywaniu tej metody leczenia w wielu nowotworach o różnych lokalizacjach.

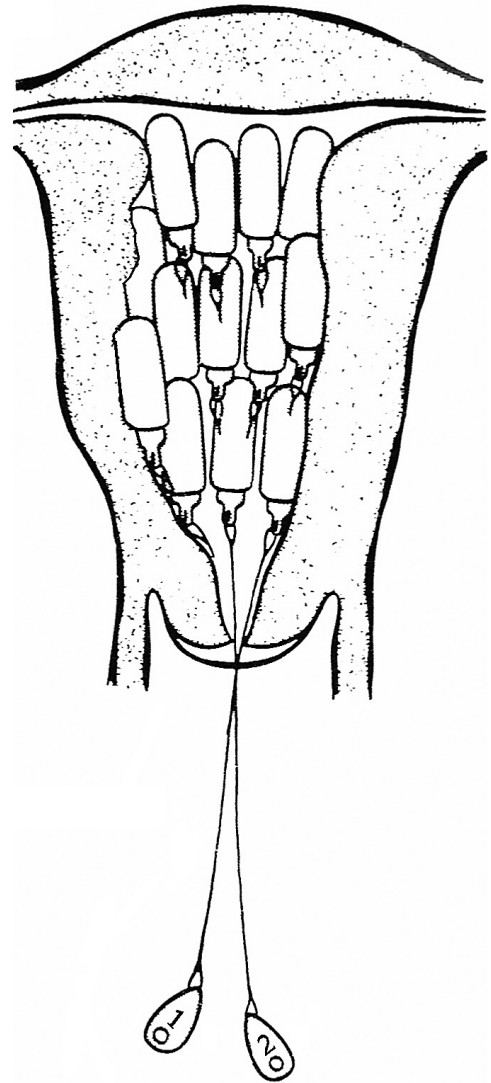
W pracy podjęto próbę retrospektywnej oceny leczenia chorych na raka trzonu macicy prowadzonego w latach 1968-1985 w Instytucie Onkologii w Warszawie przy zastosowaniu wyłącznie radioterapii.

MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 107 chorych w wieku od 43 do 83 lat (średnia wieku: 76 lat) na raka trzonu macicy w I-III stopniu klinicznego zaawansowania, które były leczone wyłącznie za pomocą radioterapii. Skład badanej grupy oraz wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Stopnie zaawansowania klinicznego w całej badanej grupie ustalano zgodnie z klasyfikacją FIGO z 1972 roku. U chorych leczonych przed 1972 rokiem dokonano reklasyfikacji zgodnie z ówczesnymi zaleceniami FIGO. Przed leczeniem u wszystkich pacjentek wykonano histerografię (HSG) z użyciem wodnych środków kontrastowych pod kontrolą wzrokową obrazu na monitorze. Na podstawie uzyskanych obrazów planowano liczbę ovoidów radowych, a także oceniano zaawansowanie kliniczne choroby i negatywne cechy rokownicze choroby nowotworowej: duży obszar zajęcia ścian macicy przez naciek nowotworowy, typ endofityczny nacieku, obecność wazografii (rys. 2). Dokonywano także oceny stanu internistycznego i rozsiewu choroby odpowiednimi badaniami dodatkowymi. Klasyfikację klinicznego zaawansowania u chorych na raka trzonu macicy nieoperowanych zarówno wówczas, jak i obecnie należy dokonywać według zaleceń FIGO z 1972 roku.

Radioterapię stosowano u chorych w I i II stopniu klinicznego zaawansowania, które z powodu obciążeń internistycznych nie mogły być leczone chirurgicznie. Także chore bardzo otyłe lub niewyrażające zgody na zabieg chirurgiczny kwalifikowano do tele- i brachyterapii. U chorych w III stopniu zaawansowania stosowano radioterapię zgodnie z zasadą, że obecne nacieki w przymaciczach (zaawansowanie wg FIGO z 1972 roku – III stopień kliniczny) są przeciwwskazaniem do pierwotnej operacji. Znaczna część pacjentek w III stopniu zaawansowania



Rys. 1. Obraz macicy wypełnionej ładunkami Heymana⁽²⁾
Fig. 1. Schematic cross-section of uterus filled with Heyman capsules⁽²⁾

of radiation to the uterus, while sharp decline of radiation outside the uterus protects the patient against possible complications on the part of urinary bladder and rectum. However, this technique does not eliminate extraperitoneal neoplastic foci, e.g. in the parametrial structures and pelvic lymph nodes^(3,4).

In the '70s and even later, several reports about favorable 5-years' survival rates in patients with inoperable endometrial cancer treated solely brachytherapy (Gusberg, 1960 – 28%; Tarłowska, 1971 – 56%; Joelsson, 1973 – 71%; Landgren, 1976 – 78%; Wang, 1987 – 63%) resulted in a search for most effective way to adapt sources of radiation to anatomical shape of the organ altered by tumor^(3,5-7).

Currently used brachytherapy implements higher doses of radiation, applicators of different shapes facilitate placement and 3D planning software enables precise definition of effective range of radiation, protecting the personnel against its deleterious effects⁽⁸⁻¹⁰⁾. These benefits contributed to a more frequent

Stopień kliniczny <i>Clinical stage</i>	Histopatologicznie: <i>adenocarcinoma</i> <i>Histopathological grade: adenocarcinoma</i>			Przeżycie 5 lat <i>5-years' survival rate</i>
	G1	G2	G3	
I – 34	25 – 73%	4 – 12%	5 – 15%	20 – 56%
II – 21	11 – 52%	0	10 – 48%	7 – 33%
III – 52	26 – 50%	14 – 27%	12 – 23%	23 – 44%
Σ=107	62 – 58%	18 – 17%	27* – 25%	50 – 47%

Tabela 1. Charakterystyka chorych na raka trzonu macicy leczonych wyłącznie radioterapią w latach 1968-1985

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with endometrial cancer and treated by radiotherapy only since 1968 thru 1985

w materiale Kliniki Ginekologii IO po zakończonej radioterapii była operowana.

Chorych leczonych metodą skojarzoną (radioterapia i operacja) nie uwzględniono w niniejszym badaniu.

Wśród 107 badanych kobiet pacjentek leczonych tylko łądunkami Heymana w latach 1968-1978 było 65, w latach 1978-1985 – 10. Wyłącznie napromieniano z pól zewnętrznych 8 chorych, 24 przeżyły teleterapię i brachyterapię przy użyciu aplikatorów pochwowych i sondy macicznej z radem-226 – Ra²²⁶. W pojedynczych przypadkach (u 4 chorych) zastosowano aplikator Fletchera z cezem – Cs¹³⁷, stosując metodę *afterloading* (zdalnie sterowane łądowanie źródeł).



Rys. 2. Histerograficzny obraz raka trzonu macicy z obecnymi negatywnymi cechami rokowniczymi: naciek endofityczny obejmujący wszystkie ściany, obecny kontrast w świetle naczyń, tzw. wazografia, naciek nowotworowy w kanale szyjki macicy (materiał własny)⁽¹¹⁾

Fig. 2. Hystero-graphic appearance of endometrial cancer with unfavorable prognostic features: endophytic infiltration involving all walls, filling of vessels with contrast material (i.e. "vasography"), invasion of cervical canal (own material)⁽¹¹⁾

implementation of this technique in the treatment of many types of malignancies in many different locations.

This paper is a retrospective analysis of treatment of endometrial cancer patients at the Institute of Oncology in Warsaw since 1968 thru 1985 using radiotherapy as the sole therapeutic modality.

MATERIAL AND METHOD

Analysis encompassed 107 patients diagnosed with stage I-III endometrial cancer, aged 43-83 (mean age: 76 years), treated solely with radiotherapy. Table 1 summarizes composition of the study group and corresponding survival rates.

In the entire study group, clinical staging has been performed according to FIGO 1972 classification. Patients treated prior



Rys. 3. Histerograficzny obraz raka trzonu macicy: naciek egzofityczny, ograniczony do jednej ściany, kanał bez nacieku nowotworowego (materiał własny)⁽¹¹⁾

Fig. 3. Hystero-graphic appearance of endometrial cancer: exophytic type of growth, infiltration limited to one wall only, tumor-free cervical canal (own material)⁽¹¹⁾

Rozkład stopni zaawansowania klinicznego, postaci mikroskopowych raka i przeżyć 5-letnich wśród chorych leczonych trzema metodami prezentuje tabela 2.

Leczenie „pełną radioterapią” polegało na napromienianiu z pól zewnętrznych w połączeniu z brachyterapią, zakładaniem źródeł z Ra²²⁶ lub Cs¹³⁷ do wnętrza macicy i pochwy. Leczenie rozpoczynano od brachyterapii chorych z małą macicą – cechą „A”, tj. o długości <8 cm (FIGO 1972 r.), następnie były one napromieniane z pól zewnętrznych kobaltem – Co⁶⁰ według techniki *box*. Kolejność leczenia zamieniono, rozpoczynając od teleterapii u chorych z dużą macicą – „B”, >8 cm, oraz u mocno krwawiących. Leczenie takie prowadzono wśród 24 chorych od 1978 do 1985 roku.

Do końca lat 70. w Instytucie Onkologii aplikacje radu przy użyciu ładunków Heymana wykonywano ręcznie, tamponując wnętrze macicy taką liczbą tubeł, jaką pomieściła macica. Średnio zakładano 6-8 tubeł i przy 6000-6500 mgh (miligramogodzin) dawki na zewnętrznej powierzchni macicy wynosiły około 30-45 Gy. We wnętrzu dawka była kilkakrotnie wyższa i wzrastała wraz ze zwiększeniem liczby aplikowanych ładunków. Pacjentka po aplikacji przebywała w pozycji leżącej na plecach około 4-5 dób. Promieniowanie emitowane z tak założonych źródeł jednorodnie obejmowało obszar jamy macicy, zgodnie z zasadą, że im więcej źródeł, tym lepsza jednorodność dawki.

Chore po zakończeniu leczenia były kontrolowane pod względem nawrotu lub przetrwania choroby. Do 1981 roku kontrola ta polegała na trzykrotnym frakcjonowanym wyłyżeczkowaniu macicy w odstępach co 4-6 tygodni połączonych z hospitalizacją. Następnie wykorzystywano histeroskopię do śledzenia efektów radioterapii, co spowodowało, że u każdej pacjentki

to 1972 were restaged according to FIGO recommendations valid at that time. Prior to treatment, all patients underwent hysteroscopy (HSG) using water-soluble contrast media under fluoroscopic control. Based on obtained radiograms, the number of radium ovoids was planned, clinical stage was determined and possible unfavorable prognostic features were sought for (large area of invasion of uterine wall by tumor, endophytic type of tumor growth, presence of vasography) (fig. 2). Furthermore, the patients' medical status and extent of spread of their malignancy was assessed by corresponding additional tests and studies. Clinical staging of endometrial cancer patients not qualifying for surgery, both by then and now, should be performed according to FIGO 1972 recommendations.

Radiotherapy was implemented in patients diagnosed with FIGO stage I and II endometrial cancer, not qualifying for surgery due to medical comorbidity. Also, very obese patients and those not consenting for surgery were referred for tele- and brachytherapy. In FIGO stage III patients, radiotherapy was used, assuming that tumor infiltration of parametrial tissues (stage III acc. to 1972 FIGO classification) are a contraindication for primary surgery. In our material, a significant proportion of FIGO stage III patients were operated on after completion of their radiotherapy course.

Patients undergoing combined treatment (radiotherapy plus surgery) were excluded from the present analysis.

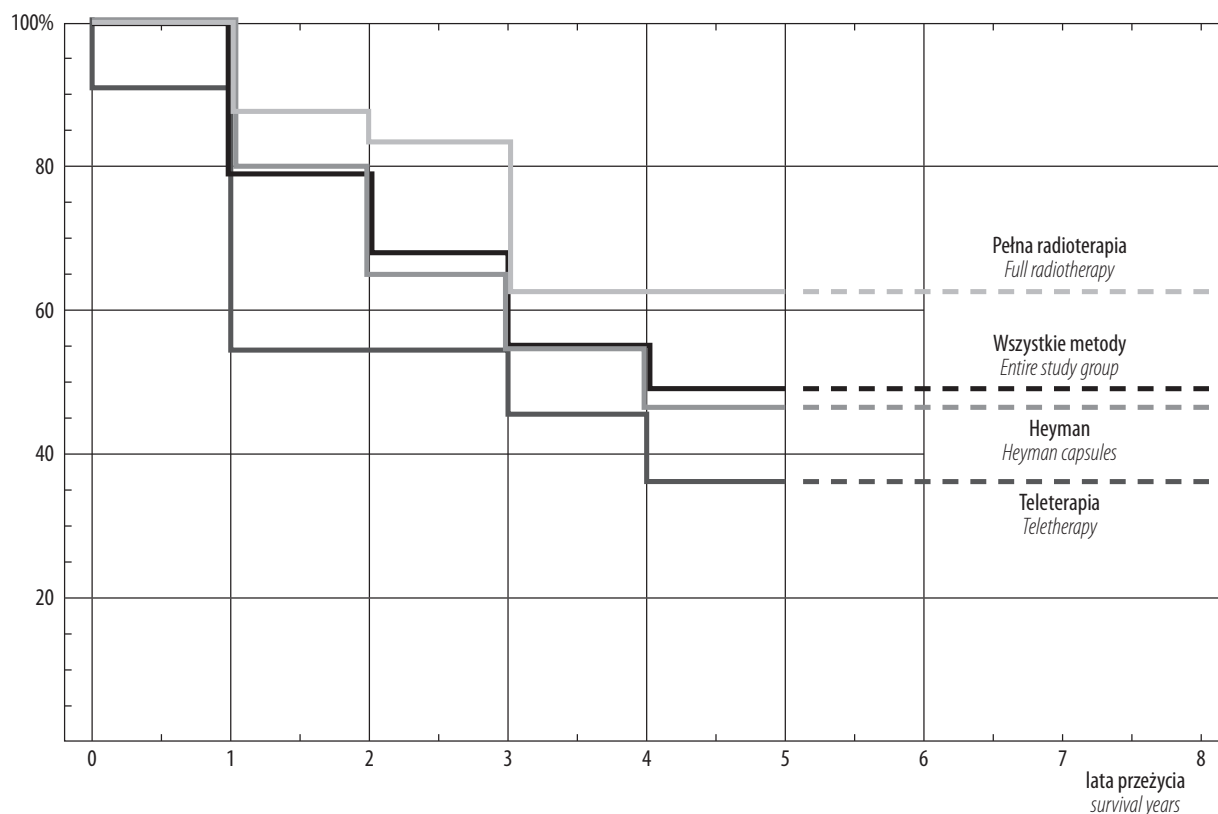
Among 107 women treated solely by placement of Heyman capsules, 65 were treated since 1968 thru 1978 and 10 – since 1978 thru 1985. External beam radiotherapy only was used in 8 patients, while 24 patients underwent combined teletherapy and brachytherapy using vaginal applicators and uterine probe with radium-226. In isolated cases (n=4) we used

Metoda leczenia <i>Treatment technique</i>	Stopnie klinicznego zaawansowania <i>Clinical stages</i>			Postacie mikroskopowe raka <i>Adenocarcinoma</i> <i>Histological types of cancer</i> <i>Adenocarcinoma</i>					Przeżycie 5 lat <i>5-year survival</i>
	I	II	III	G1	G2	G3	Claro*	Papilla*	
Wyłącznie ładunki Heymana – 75 <i>Heyman capsules only – 75</i>	30 – 40%	11 – 15%	34 – 45%	55 – 73%	7 – 9%	13 – 17%		-	34 – 45%
Teleterapia i brachyterapia – 24 <i>Teletherapy plus brachytherapy – 24</i>	3 – 12%	6 – 25%	15 – 63%	6 – 25%	8 – 33%	3 – 12%	6 – 25%	1 – 4%	12 – 50%
Wyłącznie teleterapia – 8 <i>Teletherapy only – 8</i>	1 – 12%	4 – 50%	3 – 38%	1 – 12%	3 – 38%	2 – 26%	1 – 12%	1 – 12%	4 – 50%
Σ=107	34 – 32%	21 – 20%	52 – 48%	62 – 58%	18 – 17%	18 – 17%	7 – 6%	2 – 2%	50 – 47%

* *Adenocarcinoma clarocellulare i adenocarcinoma papillare.*
* *Adenocarcinoma clarocellulare and adenocarcinoma papillare.*

Tabela 2. Chore na raka trzonu macicy leczone: ładunkami Heymana, wyłącznie teleterapią lub oboma tymi metodami: tele- i brachyterapią, w latach 1968-1985

Table 2. Patients with endometrial cancer treated by Heyman capsules only, teletherapy only or by both techniques combined since 1968 thru 1985



Rys. 4. Krzywe przeżycia w zależności od metody leczenia
Fig. 4. Survival curves depending on treatment modality

wykonywano w analogicznych okresach czasowych, lecz w warunkach ambulatoryjnych, histeroskopię, oceniając wnętrze macicy, łącząc ją z pobieraniem celowanych wycinków lub wyskrobin do oceny mikroskopowej.

WYNIKI

Spośród 107 badanych w I stopniu klinicznego zaawansowania okres 5 lat przeżyło 56% leczonych, w II – 33%, a w III – 44% chorych. Wśród chorych w II stopniu zaawansowania w rozpoznaniach mikroskopowych dominowały średnio i nisko dojrzałe postaci raka, co mogło być powodem najniższych odsetków przeżyć.

Oceniając przeżycia w zależności od metody leczenia, stwierdzono, iż u chorych leczonych wyłącznie ładunkami Heymana, ze względu na ich zły stan ogólny, nie rozszerzano leczenia o napromienianie z pól zewnętrznych, a mimo to odsetek przeżyć 5 lat tej grupy wyniósł 45%.

Przeżycia w pozostałych grupach badanych, znacznie mniej licznych, po „pełnej radioterapii” (24 chore) i po wyłącznej teleterapii (8), były podobne i wynosiły 50%. W całej badanej grupie 107 chorych 5 lat przeżyło 47%. W całej grupie badanej rozpoznano 31 (29%) wznów i 19 (18%) przerzutów odległych. Siedem, tj. 6%, chorych zmarło z powodu innych chorób. Krzywe przeżycia prezentuje rys. 4.

Wznowa raka w grupie 75 chorych leczonych ładunkami Heymana była powodem zgonu 16% (12) pacjentek, a przerzuty

the Fletcher applicator using cesium-137 and the “afterloading” technique (application of radiation sources by remote-control). Table 2 presents distribution of clinical stages, histological grades and 5-years’ survival rates in patients treated by the three abovementioned techniques.

“Full-option” radiotherapy consisted in irradiation using external beam radiation combined with brachytherapy using intra-uterine and intravaginal placement of Ra^{226} and Cs^{137} sources. In patients with a small uterus (less than 8 cm long, FIGO 1972 trait “A”), treatment started by brachytherapy and continued by external beam irradiation using Co^{60} acc. to the “box” technique. In patients with a large uterus (over 8 cm long, trait “B”) or those with profuse bleeding, treatment started by teleradiotherapy. Since 1978 thru 1985 such a treatment was offered to 24 patients.

Until late ‘70s at our center, application of radium using Heyman capsules was performed manually, filling the uterine cavity by as many tubules as it would accept. Usually, 6-8 tubules were placed and assuming 6000-6500 mgh (milligram-hours) the dose at external uterine wall was 30-45 Gy. Inside the uterine cavity, the dose was several-fold higher and increased directly proportional to the number of capsules placed. Upon application of the capsules, the patients remained recumbent and supine for 4-5 days. Radiation emitted by sources so placed encompassed homogeneously the entire uterine cavity, according to the principle that the more sources, the more homogeneous is the dose.

odległe – 32% (24) chorych. Zgony z powodu raka w grupie chorych leczonych ładunkami Heymana stwierdzono u 48% (36) kobiet; 5 zgonów było spowodowanych chorobami ogólnymi.

W grupie 24 kobiet leczonych łącznie tele- i brachyterapią zmarło 9 (38%) chorych – 4 z powodu wznowy, a 5 z powodu rozsiewu raka. Spośród 8 pacjentek po wyłączonej teleterapii 5 zmarło z powodu raka, u 3 doszło do wznowy, a u 2 do rozsiewu, pozostałe zmarły z powodu innych chorób.

Oceniając wyniki radioterapii w latach 1968-1978, w grupie 65 chorych leczonych wyłącznie ładunkami Heymana wykonywano kontrolne wyłóżczkowanie diagnostyczne macicy „na ślepo”, bez kontroli wzrokowej. W pierwszym badaniu mikroskopowym po abrazji diagnostycznej rozpoznano u 25 (34%) chorych przetrwały naciek raka, drugie badanie ujawniło obecność żywych komórek raka u 29%, a po trzeciej abrazji stwierdzono ją u 12% badanych. U 6 chorych odstąpiono od abrazji ze względu na zły stan ogólny, u 9 doszło do zarośnięcia ujścia zewnętrznego macicy. Oceniając obecność nieuszkodzonej wskutek leczenia tkanki raka w okresie późniejszym, gdy wykonywano histeroskopię, w pierwszym badaniu przetrwałego raka stwierdzono u 38% badanych, w drugim badaniu – u 14%, a w trzecim – u 8% pacjentek.

OMÓWIENIE

Rak trzonu macicy zaliczany jest do nowotworów hormonalnie zależnych. Hiperestrogenizm wiąże się również z występowaniem u pacjentek cukrzycy i otyłości. Niejednokrotnie te właśnie choroby były w przeszłości powodem odstąpienia od zabiegu chirurgicznego, dotyczyło to około 20% kobiet z rakiem trzonu macicy. Obecnie większość pacjentek nieleczonych chirurgicznie ma prowadzoną brachyterapię lub leczenie za pomocą chemioterapii, często kojarzonej z hormonoterapią⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Stosowanie wyłącznie radioterapii u chorych na raka trzonu macicy z przeciwwskazaniami do operacji nie jest nową taktyką leczenia. Metodę tę opisał po raz pierwszy w 1936 roku Heyman, który jako pierwszy założył do wnętrza macicy owoidy z radem. W następnych latach udowodniono, że stosując wyłącznie radioterapię u chorych nieoperowanych, można uzyskać wysokie odsetki wyleczeń i przeżyć 3-letnich (do 88%) oraz 5-letnich bez nawrotu choroby (72-80%). Chore w I stopniu klinicznego zaawansowania choroby oraz leczone w skojarzeniu z teleterapią okres 5 lat przeżywają w jeszcze wyższych odsetkach^(3-7,14,15).

Dzięki udoskonaleniu metod anestetycznych współcześnie w coraz mniejszej liczbie przypadków odstępuje się od operacji, niemniej wciąż taka grupa chorych istnieje. Pacjentki z przeciwwskazaniami do operacji są obecnie poddawane leczeniu za pomocą chemioterapii często połączonej z hormonoterapią. Wciąż jednak nie ma randomizowanych badań prowadzonych wśród chorych na raka trzonu macicy, które wskazałyby skuteczny program chemioterapii poprawiający przeżycia. Leczenie chemioterapią jest kosztowne i związane z wysokim stopniem (III i IV) toksyczności przy braku wpływu na poprawę przeżyć zarówno całkowitych, jak i wolnych od choroby u leczonych w ten sposób kobiet^(12-14,16,17).

Upon completion of their treatment, patients were monitored as to recurrence or persistence of their disease. Until 1985, monitoring consisted in hospitalization and triple fractionated curettage of the uterine cavity at 4-6-weekly intervals. Later, hysteroscopy was used to check the effects of radiotherapy, so every patient underwent this study at the same time intervals but in an outpatient setting. Uterine cavity was assessed, combined with collection under direct visual control of tissue samples or raclures for microscopic study.

RESULTS

Out of 107 stage I patients included in the study, 56% survived the next 5-years, among stage II patients – 33% and among stage III patients – 44%. In the group of stage II patients, histopathologic diagnoses revealed mostly medium and poorly differentiated cancer types, which might explain the lowest survival rate.

Analysis of correlation between survival and treatment modality revealed that in patients treated solely by Heyman capsules, in spite of exclusion from external beam irradiation due to their poor overall condition, the 5-year survival rate reached 45%.

Survival rates in the remaining much smaller subgroups of patients subjected to full radiotherapy (n=24) and solely teleraiotherapy (n=8) were similar and approached 50%. In the entire study group (n=107), the 5-years survival rate was 47%. In the entire population analyzed, there were 31 cases of recurrence (39%) and 19 cases of distant metastases (18%). Seven patients (6%) died of other causes. Survival curves are shown in fig. 4.

Among patients treated solely by Heyman capsules (n=75), tumor recurrence was the direct cause of death in 12 patients (16%) and distant metastases – in 32 patients (24%). In patients treated by Heyman capsules, cancer-resulting death occurred in 36 patients (48%) while 5 patients died of unrelated causes.

Among patients treated by combined tele- and brachytherapy (n=24), there were 9 deaths (38%), thereof 4 due to tumor recurrence and 5 due to tumor dissemination. Among 8 patients treated by teletherapy only, 5 died of tumor, thereof 3 recurrences and 2 dissemination. The remaining deaths were of unrelated causes.

Assessing the outcome of radiotherapy performed in the years 1968-1978, 65 patients treated solely by Heyman capsules were monitored by “blind” curettage of uterine cavity. The first microscopic study of collected raclures revealed persistent tumor infiltration in 25 patients (34%), the second curettage revealed viable cancer cells in 29% and the third abrasion – in 12%. Six patients were spared diagnostic curettage due to poor general condition, while 9 developed obliteration of the external uterine hiatus. Later on, when hysteroscopy was used to monitor for persistent tumor, first examination detected viable tumor in 38% of patients, second – in 14% and third – in 8%.

DISCUSSION

Uterine corpus tumor is counted among hormone-dependent malignancies. In these patients, hyperestrogenism frequently

Kwalifikacja do leczenia przy użyciu radioterapii chorych, które nie mogą być operowane, wiąże się z określeniem zaawansowania choroby, co można wykonać przy użyciu HSG, ale też obecnie dostępnych badań, znacznie mniej inwazyjnych dla personelu, takich jak CT czy RM. Zarzuty o możliwości rozszewu nowotworowego przy podawaniu środków kontrastowych do macicy podczas wykonywania HSG zostały odparte w badaniach Tarłowskiej i potwierdzone przez Anderson^(18,19). Obecnie jest niewiele doniesień o ocenie zaawansowania raka trzonu macicy dokonanej u chorych z zachowaną macicą. Ocenę zaawansowania współcześnie przeprowadza się w oparciu o zalecenia FIGO z 1988 roku, które bazują na protokole mikroskopowym usuniętej macicy. Z kolei chore z zachowanym narządem rodym podlegają ocenie zaawansowania według klasyfikacji FIGO z 1972 roku.

W niniejszym opracowaniu retrospektywna ocena wyników leczenia prowadzonego w latach 1968-1985 wykazała, że blisko połowa (47%) chorych przeżyła okres 5 lat. Chore po wyłącznym leczeniu ładunkami Heymana okres ten przeżyły w 45%; wznowy choroby obserwowano u 16% leczonych. Były to pacjentki najbardziej obciążone innymi chorobami, dlatego rezygnowano u nich z dalszej radioterapii. Powikłania tej terapii pod postacią późnych odczynów popromiennych rozpoznano u 3% chorych, w 1 przypadku doszło do przetoki odbytniczej. Obecnie zarzucono leczenie za pomocą radioterapii, a zwłaszcza przy wykorzystaniu brachyterapii metodą Heymana. Powodem było znaczne narażenie personelu na promieniowanie przy ręcznych aplikacjach. Leczenie radem i jego ręczne zakładanie zostało na początku lat 90. wyparte w całym kraju przez *afterloading* z wykorzystaniem cezu (Cs^{137}), a następnie irydu (Ir^{192}). Obecne aplikacje do brachyterapii przeprowadza się bez narażania personelu medycznego na promieniowanie. Do leczenia wykorzystuje się źródła o wysokich mocach dawek, co skraca czas przebywania chorej w unieruchomieniu – jest to szczególnie istotna korzyść u otyłych lub niewydolnych krążeniowo pacjentek.

Precyzyjne planowanie, konformalne 3D wspólnie z fizykami medycznymi absorbuje liczniejszy personel, niemniej ogranicza do minimum występowanie odczynów popromiennych dzięki precyzyjnemu „trafianiu” w naciek raka – doborze dawki w należnych punktach opisujących obszary zajęte przez nowotwór (rys. 5). Przy dzisiejszych metodach aplikacji brachyterapii potrafimy leczyć niezwykle dokładnie w obszarze nacieku raka i eskalować dawkę radioterapii, eliminując odczyny popromienne^(9,10,15,20,21). Mamy także opanowane metody oceny skuteczności zastosowanego leczenia przy użyciu radioterapii z wykorzystaniem histeroskopii^(11,22). Tak prowadzona radioterapia minimalizuje występowanie powikłań popromiennych, które w porównaniu z chemioterapią są rzadsze i mniej nasilone, a przeżycia 5-letnie przy łączeniu tele- i brachyterapii w I stopniu zaawansowania sięgają obecnie 85,7-90%^(1,7,23,24).

Radioterapia przedoperacyjna u chorych na raka trzonu macicy jest obecnie całkowicie zarzucona. Stosowana w formie brachyterapii przed leczeniem operacyjnym sprawiała, że co trzecia pacjentka po jej przebyciu nie wymagała dalszego uzupełniającego napromieniania pooperacyjnego, gdyż w ocenie

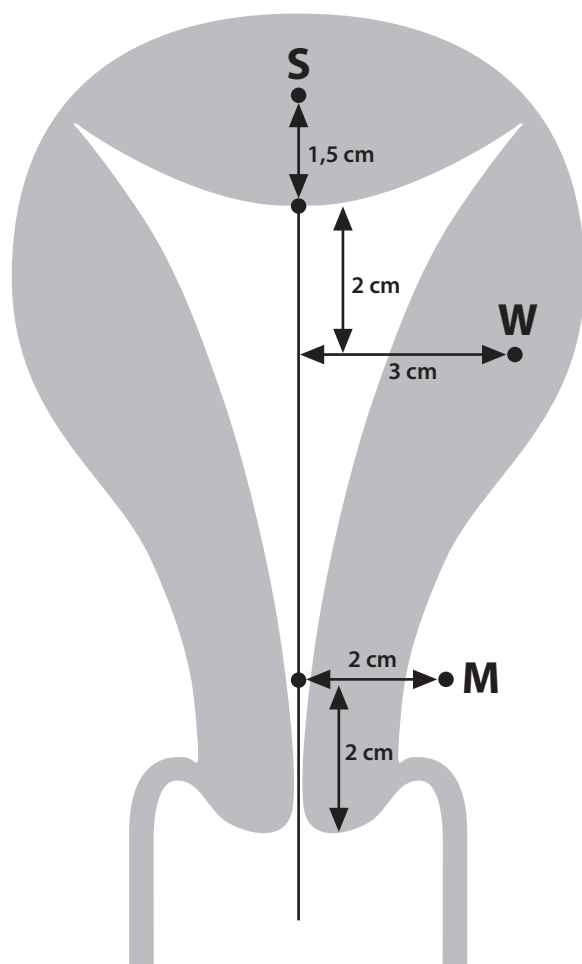
entails diabetes and obesity. In the past, these conditions not infrequently were considered contraindications for surgery, which was the case in about 20% of patients with endometrial cancer. Currently, most patients disqualified from surgery are offered brachytherapy or chemotherapy, often combined with hormonal therapy⁽¹²⁻¹⁴⁾.

The use of radiotherapy only in patients with endometrial cancer who are not candidates for surgery, is not a new therapeutic approach. This concept was first described as early as 1936 by Heyman, who was the first to place radium capsules in the uterine cavity. Subsequent studies confirmed that the use of radiotherapy only in inoperable patients might provide high cure rates, 3-years' survival rates (up to 88%) and 5-years' recurrence-free survival rates (72-80%). Stage I patients and those treated by combined brachy- and teletherapy, benefit of even better 5-year survival rates^(3-7,14,15).

Due to advances in anesthetic techniques, cases dismissed from surgery are less and less numerous nowadays, but nevertheless such patients do exist. Patients with contraindications for surgery currently undergo chemotherapy, often combined with hormonal therapy. However, still there are no large-scale randomized trials recruiting patients with endometrial cancer, indicating the most effective chemotherapy protocol to improve survival in those patients. Chemotherapy is expensive and associated with high toxicity grade (III and IV) not counterbalanced by any worthwhile improvement, both overall and disease-free in patients treated^(12-14,16,17).

Qualification for radiotherapy of patients not suitable for surgery necessitates a reliable staging, which can be done using HSG and other currently available techniques, much less burdensome for medical personnel, e.g. computed tomography or magnetic resonance imaging. Concerns about the risk of tumor dissemination by intrauterine application of contrast media during HSG were based on the studies of Tarłowska and subsequently confirmed by Anderson^(18,19). Currently there are only few reports dealing with staging of endometrial cancer in patients with preserved uterus. Modern clinical staging is performed according to FIGO 1988 guidelines, based on microscopic study of hysterectomy specimens. On the other hand, patients with preserved genital tract undergo staging based on FIGO 1972 classification.

In the present study, retrospective evaluation of outcomes of treatment dating back to the years 1968-1985 revealed that nearly one-half of the patients (47%) survived more than 5 years. Patients treated solely by Heyman capsules had 5-year survival rate of 45%; tumor recurrence has been documented in 16% of women treated. These were patients with most severe comorbidities, therefore they were spared further radiotherapy. Complications of this therapeutic technique, in the form of delayed radiation reactions, were seen in 3%; 1 patient developed a rectal fistula. At present, radiotherapy and particularly brachytherapy using Heyman capsules has been abandoned, mostly because of considerable exposure of medical personnel to ionizing radiation during manual application. In the early '90s, treatment by radium and its manual application was replaced nationwide by afterloading techniques using cesium



Rys. 5. System specyfikacji dawki brachyterapii w mięśniu macicy u chorych na raka trzonu macicy nieoperowanych – punkty S, W, M⁽²⁴⁾

Fig. 5. System specifying brachytherapy dose in myometrium in operable patients with endometrial cancer (points S, W, M)⁽²⁴⁾

mikroskopowej usuniętej macicy stwierdzano uszkodzoną tkankę raka⁽³⁾. Także miejscowe nawroty raka u chorych przedoperacyjnie napromienianych odnotowywano znacznie rzadziej niż u pacjentek pierwotnie operowanych – odsetki odpowiednio wynoszą 5-33% i 13-50%^(1,3,25,26). Podobnie wznovy w pochwie u kobiet przedoperacyjnie napromienianych obserwowano u 4,6% chorych vs 10% u leczonych wyłącznie operacyjnie⁽²⁷⁾. Maingon i Touboul w grupie 170 kobiet z rakiem trzonu macicy oceniali wznovy w pochwie po przebytych napromienianiu chorych z tzw. korzystnymi (83 chore – I stopień/G1) i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (87 chore – II stopień/G2). Stwierdzili oni wznovy u chorych z grupy korzystnie rokujących: w pochwie u 3, w miednicy u 4 i u 2 przerzuty odległe. Okres 5 lat bezobjawowo przeżyło w stopniu IA 82%, w stopniu IB – 79%, a w stopniu II – 81% pacjentek^(28,29).

Opracowanie standardów radioterapii dla chorych na raka trzonu macicy z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego jest istotne zwłaszcza w obliczu stałego wzrostu zachorowań na tę chorobę, jak również ze względu na możliwości

(Cs¹³⁷) and later iridium (Ir¹⁹²). At present, application of brachytherapy sources is performed without exposing medical personnel to ionizing radiation. Used are high-energy sources, resulting in a reduced time of obligatory immobilization of the patients. This is of particular benefit in obese or cardiovascular-compromised patients.

Precise and conformal 3D planning in collaboration with medical physicists, imposes an increased work-load on medical personnel, while significantly reducing the incidence of postradiation reactions, mainly due to precise targeting of neoplastic infiltrates and optimal selection of dose in the most appropriate areas invaded by the tumor (fig. 5). Modern techniques of brachytherapy application enable an extraordinary precision of irradiation of tumor-invaded tissue and escalation of radiation dose, while eliminating postradiation reactions^(9,10,15,20,21). It is also possible to monitor the effectiveness of radiotherapy by hysteroscopy^(11,22). Radiotherapy administered in such a way significantly reduces the risk of radiation-induced complications, which are far less frequent and less severe compared with chemotherapy, while 5-year survival rate of combined tele- and brachytherapy in stage I patients may reach even 85.7-90%^(1,7,23,24).

Preoperative radiotherapy in endometrial cancer patients has been entirely abandoned nowadays. Applied in the form of brachytherapy prior to surgical treatment, this obviated the need for subsequent adjuvant postoperative irradiation in about one-third of the patients, as microscopic study of surgical specimens revealed only non-viable tumor tissue⁽³⁾. Also, local recurrence rates in patients undergoing preoperative irradiation were noticed much less often than in patients subjected to primary surgery. Corresponding rates being 5-33% and 13-50%^(1,3,25,26). Also, vaginal recurrences in patients undergoing neoadjuvant radiotherapy were seen in 4.6% vs. 10% in those treated solely by surgery⁽²⁷⁾.

Maingon and Touboul in a group of 170 patients with endometrial cancer assessed vaginal recurrences after radiotherapy, comparing those with favorable and unfavorable prognostic factors (stage I/G1, n=83 vs. stage II/G2, n=87). In the prognostically favorable group they saw 3 vaginal recurrences, 4 pelvic recurrences and 2 distant metastases. 5-years' symptom-free survival rates were 82%, 79% and 81% in stage IA, IB and II, respectively^(28,29).

Development of radiotherapy standards for endometrial cancer patients with contraindications for surgical treatment is increasingly urgent, taking into account continuously increasing incidence of this condition and recently made available novel techniques of application using various types of applicators and new algorithms for calculation of dose inside the uterus. Modern radiotherapy enables an extremely precise definition of irradiated area while being safe for medical personnel.

stosowania nowszych technik aplikacji, przy użyciu różnych typów aplikatorów i nowych kryteriów obliczania dawek we wnętrzu macicy. Współcześnie stosowana radioterapia jest metodą bardzo precyzyjnie określającą zasięg obszaru leczonego, a także bezpieczną dla personelu.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Stitt J.A., Abitbol A.A.: Brachytherapy for endometrial carcinoma. W: Nag S. (red.): Principles and Practice of Brachytherapy. Futura Publishing, Armonk, NY 1997.
- Fletcher G.H. (red.): Textbook of Radiotherapy. Lea & Febiger, Philadelphia 1980.
- Tarłowska L. (red.): Onkologia ginekologiczna. PZWL, Warszawa 1983.
- Tarłowska L., Sikorowa L.: Badania nad czynnikami warunkującymi skuteczność leczenia promieniami raka trzonu macicy. Nowotwory 1962; 12: 191-197.
- Joelsson I., Sandri A., Kottmeier H.L.: Carcinoma of the uterine corpus: a retrospective survey of individualized therapy. Acta Radiol. 1973; 334 suppl.: 3-63.
- Landgren R.C., Fletcher G.H., Delclos L., Wharton J.T.: Irradiation of endometrial cancer in patients with medical contraindication to surgery or with unresectable lesions. AJR Am. J. Roentgenol. 1976; 126: 148-154.
- Wang M.L., Hussey D.H., Vigliotti A.P. i wsp.: Inoperable adenocarcinoma of endometrium: radiation therapy. Radiology 1987; 165: 561-565.
- Aronowitz J.N., Robison R.F.: Howard Kelly establishes gynecologic brachytherapy in the United States. Brachytherapy 2010; 9: 178-184.
- Shenfield C.B., Pearcey R.G., Ghosh S., Dundas G.S.: The management of inoperable stage I endometrial cancer using intracavitary brachytherapy alone: a 20-year institutional review. Brachytherapy 2009; 8: 278-283.
- Wegner R.E., Beriwal S., Heron D.E. i wsp.: Definitive radiation therapy for endometrial cancer in medically inoperable elderly patients. Brachytherapy 2010; 9: 260-265.
- Kozakiewicz B., Zomer-Drozd J., Stelmachów J.: Obrazy histograficzne u chorych na raka trzonu macicy i ich znaczenie rokownicze. Ginekol. Pol. 1985; 56: 235-241.
- Hogberg T.: Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 2008; 20: 463-469.
- Pentheroudakis G., Pavlidis N., Castiglione M. i wsp.: on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Zalecenia kliniczne European Society for Medical Oncology (ESMO) dotyczące diagnostyki, leczenia i kontroli wybranych nowotworów narządów kobiecych. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2008; 4: 145-154.
- Humber C.E., Tierney J.F., Symonds R.P. i wsp.: Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. Ann. Oncol. 2007; 18: 409-420.
- Nguyen T.V., Peterit D.G.: High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 1998; 71: 196-203.
- Krzakowski M. (red.): Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2001.
- Greven K., Winter K., Underhill K. i wsp.: Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. Gynecol. Oncol. 2006; 103: 155-159.
- Tarłowska L., Zomer I.: Analiza częstości występowania przerzutów odległych u chorych badanych histograficznie w przebiegu leczenia raka trzonu macicy. Nowotwory 1970; 20: 209-215.
- Anderson B., Marchant D.J., Munzenrider J.E. i wsp.: Routine noninvasive hystero-graphy in the evaluation and treatment of endometrial carcinoma. Gynecol. Oncol. 1976; 4: 354-367.
- Komorniczak J., Sawicki T., Serkies K., Jassem J.: Brachyterapia pulsacyjna (BT PDR) z zastosowaniem aplikatorów Normana Simona chorych na raka trzonu macicy nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2004; 9 suppl. 2: S277-S278.
- Roszak A., Bratos K., Cikowska-Woźniak E. i wsp.: Metody brachyterapii dojamowej stosowane u kobiet z rozpoznaniem raka błony śluzowej trzonu macicy. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy 2000; 5: 10-11.
- Kozakiewicz B.: Attempt at classification of hysteroscopic pictures of corpus uteri carcinoma. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1993; 14 suppl.: 92-97.
- Simon N.: Afterloading multiple irradiators for the treatment of cancer of the corpus of the uterus: a preliminary report of a new device. J. Mt Sinai Hosp. N. Y. 1969; 36: 443-445.
- Richardson S., Grigsby P.: Dosimetric evaluation of an intrauterine balloon technique for HDR treatment of medically inoperable endometrial cancer. Brachytherapy 2010; 9 suppl.: 4-5.
- Rubin P., Gerle R.D., Quick R.S., Greenlaw R.H.: Significance of vaginal recurrence in endometrial carcinoma. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1963; 89: 91-100.
- Aalders J.G., Abeler V., Kolstad P.: Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. Gynecol. Oncol. 1984; 17: 85-103.
- Jones H.W. 3rd: Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. Obstet. Gynecol. Surv. 1975; 30: 147-169.
- Maingon P., Horiot J.C., Fraise J. i wsp.: Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. Radiother. Oncol. 1996; 39: 201-208.
- Touboul E., Belkacémi Y., Buffat L. i wsp.: Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 50: 81-97.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego.
Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.